

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成29年 4月 26日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 富山大学
職 名 准教授
研究代表者 中川 崇

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号: 16001)

1. 共同研究課題名	NAD 代謝を標的とした新たな糖尿病治療法の研究・開発			
2. 共同研究目的	本研究計画では、NAD 合成酵素 Nmnat3 の過剰発現マウスを用いて、NAD の合成系路を活性化することで、細胞内 NAD の減少を防ぎ、老化や肥満に伴って起こる耐糖能異常を改善できるか検討する。			
3. 共同研究期間	平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 中川 崇	医学薬学研究部(医学)	准教授	研究全般	
(分担研究者) 夜久圭介	医学薬学研究部(医学)	研究員	動物実験	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名	北村 忠弘

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号: 16001)

6. 共同研究計画

近年、補酵素 NAD の前駆体の投与により、肥満や加齢に伴う耐糖能異常を改善できることが報告されている。また申請者らは、生体調節研・北村教授、佐々木准教授との共同研究で、食餌誘導性肥満により、視床下部 NAD レベルが低下し、SIRT1 の機能が弱まることで耐糖能異常が引き起こされることを見出してきた。つまり、老化や肥満に伴う細胞内 NAD レベルの低下を防ぐことが、重要だと考えられる。しかしながら、生体内において、どの NAD 合成酵素が NAD レベル維持に重要であるかは、未だ良く解っていない。そこで本研究課題では、新たな糖尿病治療の標的分子として、NAD 合成酵素 Nmnat3 に着目し、Nmnat3 の過剰発現マウスを用いることで、NAD 合成経路の活性化が、老化や肥満に伴う NAD レベルの減少を予防できるか調べるとともに、実際に肥満や加齢に伴う耐糖能異常を改善できるか検討を行う。具体的には、Nmnat3 の過剰発現マウスの各臓器において、NAD レベルが老化や肥満において維持されるかどうか、young(4ヶ月齢)と old(18ヶ月齢)のマウスを用いて検討する。また、食餌誘導性肥満のモデルとして、高脂肪高ショ糖食を与えたマウスと、通常食のマウスについても比較する。さらに、Nmnat3 過剰発現マウスが、肥満や加齢に伴う耐糖能異常を改善できるか、ブドウ糖負荷試験やインスリン負荷試験を行い検討する。さらに、生体調節研究所のメタボリックケージを用いて、呼吸商や摂食・運動量について解析し、Nmnat3 の過剰発現が、どういった個体レベルでの代謝経路に影響を及ぼしているのか明らかにする。

7. 共同研究の成果

Nmnat3 の過剰発現マウス(Nmnat3 Tg マウス)の様々な臓器において、NAD レベルが実際に上昇しているか LC/MS を用いた測定系にて確認を行った。すると、骨格筋や脂肪組織など、ほとんどの臓器において、Nmnat3 Tg マウスでは、NAD レベルの著明な上昇を認めた。また、老化に伴い骨格筋では NAD が減少していくことが以前報告されているが、これら Nmnat3 Tg マウスでは、老化による NAD 減少が著明に抑えられていることが解った。今回研究に用いた Nmnat3 Tg マウスの genetic background である C57BL/6 系統においては、老化や高脂肪食摂取に伴い、肥満や耐糖能異常が引き起こされることが知られているが、NAD 代謝がこうした老化や高脂肪食摂取に伴う代謝異常に関わっているのか解析するため、グルコース負荷試験、インスリン負荷試験を行った。すると、Nmnat3 Tg マウスでは高脂肪食(HFD)を与えた際の肥満に対して体重増加が抑制された。また、HFD 投与 6 週後に糖負荷試験(GTT)を行ったところ、Nmnat3 Tg マウスでは、野生型と比べ、耐糖能に有意な改善が見られた。つまり、Nmnat3 の活性化は高脂肪食誘導性肥満を抑制し、耐糖能を改善することが分かった。また、老化と NAD の関連について明らかにするため、18ヶ月、24ヶ月の老化した Nmnat3 過剰発現マウスについて解析を行ったところ、野生型マウスと比較し、加齢に伴う体重増加の抑制、耐糖能の有意な改善を認めた。さらに、メタボリックケージを用いて、呼吸商や運動量について解析したところ、運動量に差は認めなかったが、Nmnat3 Tg マウスでは、呼吸商が有意に小さかった。この結果はエネルギー代謝が、Nmnat3 Tg マウスでは、糖質から脂質へとシフトしていることを表していると考えられる。現在、耐糖能改善の機序についてさらなる、分子メカニズムの検討を行っている。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

学会発表

1. 中川崇: NAD 代謝による老化制御機構の解明. Hiroshima Research Center for Healthy Aging (HiHA) 第8回 Workshop; 2016 Dec 16; 広島.
2. 中川崇: NAD 代謝を介した Sirtuin 制御機構の解明. 第 89 回日本生化学会大会 シンポジウム「Sirtuin 研究の最前線: 活性制御の分子基盤から疾患研究まで」; 2016 Sep 25-27; 仙台
3. Takashi Nakagawa: Role of NAD synthesis enzyme, Nmnat3 in diseases. The Fifth International Conference on Cofactors & Active Enzyme Molecule 2016 (ICC05-AEM2016). ; 2016 Sep 3-8; Kurobe, Japan